

THESIS

BONN 1969

ENTZÜNDUNGSCHEMMENDE PHARMAKA
UND WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
RENATE SCHULTE LAM ESCH
aus
WIEN

BONN 1969

ENTZÜNDUNGSCHEMMENDE PHARMAKA UND WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
BONN

vorgelegt von
RENATE SCHULTE AM ESCH

aus
WIEN

BONN 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent : Professor Dr. med. Robert Domenjoz
Korreferent : Priv.- Doz. Dr. med. Karlfried Karzel

Tag der mündlichen Prüfung : 13. Mai 1969

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
Bonn

Direktor : Professor Dr. med. R. Domenjoz

Druck : Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
1. EINLEITUNG	5
2. METHODIK	8
2.1 Tiermaterial	8
2.2 Operationstechnik	8
2.3 Reißfestigkeitsbestimmung	9
2.4 Anordnung der Versuche	9
2.5 Untersuchte Pharmaka	10
3. ERGEBNISSE	12
3.1 Kontrollversuche	12
3.2 Gruppe A , Versuchsserie mit Prednisolon	14
3.3 Gruppe B , Versuchsserie mit Na- Salicylat	15
3.4 Gruppe C , Versuchsserie mit Phenylbutazon	17
3.5 Gruppe D , Versuchsserie mit Oxyphenbutazon	19
3.6 Gruppe E , Versuchsserie mit Indometacin	22
4. DISKUSSION	25
5. ZUSAMMENFASSUNG	33
6. LITERATUR	35
7. LEBENSLAUF	42



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Aus zahlreichen Untersuchungen ist bekannt, daß Pharmaka Entzündungsvorgänge fördernd oder hemmend beeinflussen können. Der offensichtliche Zusammenhang zwischen der akuten Entzündungsreaktion und dem Wundheilungsvorgang veranlaßte uns an einigen Beispielen den Einfluß hormoneller und nicht-hormoneller Antiphlogistika auf die Wundheilung zu untersuchen.

Eine Hemmung der Wundheilung durch Glucocorticoide wurde nicht nur tierexperimentell von zahlreichen Untersuchern beobachtet (HOWES et al. 1950 ; MEADOWS und PRUDDEN 1953 ; LATTES et al. 1956 ; RUDAS 1960 ; FENTON und WEST 1963), sondern ist auch in der Klinik als Komplikation bei chirurgischen Eingriffen gut bekannt (HOHMANN und HERNANDEZ- RICHTER 1961 ; STEINER 1964 ; RICHTER 1966) .

Ausgehend von der hemmenden Wirkung der nichthormonellen Antiphlogistika auf Entzündungsprozesse konnten auch bei diesen Pharmaka Einwirkungen auf reparative Vorgänge gezeigt werden : WILHELMI (1958) beschrieb, daß Phenylbutazon und Na-Salicylat imstande sind, die Bildung von experimentell erzeugtem, entzündlichen Granulationsgewebe zu hemmen. RUDAS (1960) konnte zeigen, daß die Entstehung von reparativem Granulationsgewebe nach mehrtägiger Verabreichung der obengenannten Präparate vermindert ist. Der Einfluß von Oxyphenbutazon auf die Wundheilung wurde sowohl durch quantitative Bestimmung des reparativen Granulationsgewebes (RUDAS 1963) als auch mittels Wunddurchmesserbestimmungen (WILHELMI

1964) ebenfalls untersucht. Dabei wurde von RUDAS keine signifikante Hemmung der Granulombildung beobachtet, von WILHELMi dagegen eine Einschränkung der entzündlich-proliferativen Prozesse festgestellt. Unter Einwirkung von Indometacin in niedrigen Dosen fanden WINTER und RISLEY (1965) eine Hemmung des Granulomwachstums, jedoch bei bereits bestehenden Granulomen keine Rückbildung, auch nicht nach größeren Gaben des Pharmakons.

Von der Mehrzahl der Untersucher wurden zur Prüfung der Einwirkung der Antiphlogistika auf die Wundheilung ähnliche Tests benutzt, wie sie ursprünglich zur Beurteilung der Entzündungshemmung entwickelt wurden. Die direkte Bestimmung der Reißfestigkeit heilender, experimentell gesetzter Hautwunden hat andererseits als Kriterium besondere Bedeutung erlangt, da sie eine zahlenmäßige Aussage über den Verlauf des Wundheilungsvorganges ermöglicht.

Wie wir bereits in der Veröffentlichung unserer Methode zur Bestimmung der Reißfestigkeit heilender Hautwunden bei Ratten (R. SCHULTE AM ESCH und R. DOMENJOZ, 1967) schilderten, wurden in der Literatur mehrere, verschiedenartige Verfahren zu diesem Zweck empfohlen. Bei in vivo - Untersuchungen von HVIDBERG et al. (1961) werden Seidennähte, die beiderseits der Wunde angelegt werden, zunehmend bis zum Zerreißen der Wunde belastet; eine Narbendehiscenz wird bei MEADOWS und PRUDDEN (1953), PRUDDEN et al. (1957) sowie bei NISHIHARA und PRUDDEN (1958) durch Blähung eines beim getöten Tier in die Abdominalhöhle eingebrachten Ballons unter gleichzeitiger Druckmessung erreicht. Bei dem Verfahren von SANDBLOM et

al. (1953) spreizt ein beiderseits der Wunde inserierter Distensor die Haut bis zum Platzen der Wunde, wobei die mechanische Leistung in g gemessen wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden mit der von uns beschriebenen Methode, die einfach durchzuführen ist und gut reproduzierbare Resultate liefert, die Antiphlogistika Prednisolon, Nalsalicylat, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon und Indometacin vergleichend untersucht, um zu ermitteln, ob und wie sie den Heilungsverlauf operativer Schnittwunden bei Ratten beeinflussen.

2. METHODIK

2.1 Tiermaterial

Die Versuche führten wir an 252 weiblichen Albinoratten mit einem Gewicht am Op.- Tag zwischen 135 und 190 g durch. Versuchs- und Kontrolltiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und zu verschiedenen Zeitpunkten operiert.

2.2 Operationstechnik

Unter Äthernarkose wird nach Scheren der Rückenhaut ein Hautschnitt von ca. 6.5 cm Länge über der Wirbelsäule angelegt und ohne besondere aseptische Vorkehrungen mit 5 Einzelnähten Catgut Nr. 00 im Abstand von 1.0 cm verschlossen. Wie orientierende Vorversuche zeigten, ist es nicht zweckmäßig, die Wunden mit Klammern zu schließen, da dabei keine ausreichende Adaptation der Wundränder erzielt wird.

Zur Bestimmung der Reißfestigkeit wurde die gesamte Rückenhaut der getöteten Tiere ohne Zerrung excidiert. Eine besondere Schneidemaschine mit 5 in einem beweglichen Plexiglasblock im Abstand von 1.0 cm verschraubten Rasierklingen, die in 0.5 mm breite Kerben der Unterlage tauchen, ermöglichte es, in einem Arbeitsgang 4 gleichbreite Hautstreifen zu gewinnen, die im rechten Winkel zur Wunde geschnitten wurden. Beim Zerschneiden wurde darauf geachtet, auf jeden Streifen eine Nahtstelle kommen zu lassen. Die Streifen wurden bis unmittelbar vor dem Reißversuch in physiologische Kochsalzlösung eingelegt. Auf diese Weise wurde für jedes Tier die Reißfestigkeit an 4 verschiedenen Hautstrei-

fen bestimmt; die Zahlenwerte aus den einzelnen Versuchsgruppen wurden gemittelt, wobei die Streuung der Einzelresultate (4 pro Tier) berücksichtigt wurde. Der statistischen Berechnung liegt der Student- t- Test zu Grunde.

2.3 Reißfestigkeitsbestimmung

Die Bestimmung der Reißfestigkeit erfolgte durch Gewichtssubtraktion: Ein Gewicht mit daran befestigter Klammer liegt auf einer überschaligen Waage (Typus Präzisionsschnellwaage mit optischer Gewichtsablesung, Fabrikat METTLER und SATORIUS); der in der Klammer befestigte Hautstreifen wird mit seinem anderen Ende in einer zweiten Klammer fixiert (die Klammern wurden in allen Versuchen 2.5 cm von der Narbe entfernt eingesetzt), die an einem weitgehend unelastischen Faden angeschlungen ist, der über eine Rolle läuft und an einer Kymographenachse befestigt ist. Nach Tarrieren der Waage, z.B. auf 1000 g , wird der Kymographenmotor in Gang gesetzt, der mit stetiger Geschwindigkeit (ca. 1.3 cm pro Minute) den Faden aufrollt. Die dabei eintretende kontinuierlich steigende Belastung des Hautstreifens ist als "Entlastung" an der Waage ablesbar. Das Zerreißgewicht wird in Gramm visuell abgelesen (Abb. 1); der Vorgang kann gleichzeitig durch mechanische Direktschreibung registriert werden.

2.4 Anordnung der Versuche

Die Tiere wurden in folgende Versuchsgruppen eingeteilt :

- I. Bei 72 Kontrolltieren wurde die Wundreißfestigkeit(WRF) an je 8 Tieren am 4., 5., 6., 7., 8., 9., 11., 13. und 15.

Tag p.o. geprüft.

II. Die 180 Versuchstiere wurden in 9 Serien mit je 20 Tieren aufgeteilt, in denen die WRF am 6., 7., 9., 11. und 15.

Tag p.o. an je 4 Tieren bestimmt wurde.

Gruppe A : Prednisolon, Serie mit 5 mg/kg/Tag s.c.

Gruppe B : Na- Salicylat

1. Serie mit 250 mg/kg/Tag p.os

2. Serie mit 500 mg/kg/Tag p.os

Gruppe C : Phenylbutazon

1. Serie mit 50 mg/kg/Tag p.os

2. Serie mit 100 mg/kg/Tag p.os

Gruppe D : Oxyphenbutazon

1. Serie mit 50 mg/kg/Tag p.os

2. Serie mit 100 mg/kg/Tag p.os

Gruppe E : Indometacin

1. Serie mit 2.5 mg/kg/Tag p.os

2. Serie mit 5.0 mg/kg/Tag p.os

2.5 Untersuchte Pharmaka

1. Prednisolonacetat als Kristallsuspension (Hostacortin- H^R, Hoechst), das wegen seiner hohen Plasma- Halbwertszeit (MILLS und MAYER, 1961) benutzt wurde.

2. Na- Salicylat ,

250 bzw. 500 mg in 10 ml Wasser + 20 mg Traganth.

3. Phenylbutazon (Butazolidin^R - Geigy),

50 bzw. 100 mg in 10 ml Wasser + 20 mg Traganth.

4. Oxyphenbutazon (Tanderil^R - Geigy) ,

50 bzw. 100 mg in 10 ml Wasser+ 20 mg Traganth.

5. Indometacin (Amuno^R - Sharp & Dohme) ,

2.5 bzw. 5.0 mg in 10 ml Wasser + 20 mg Traganth.

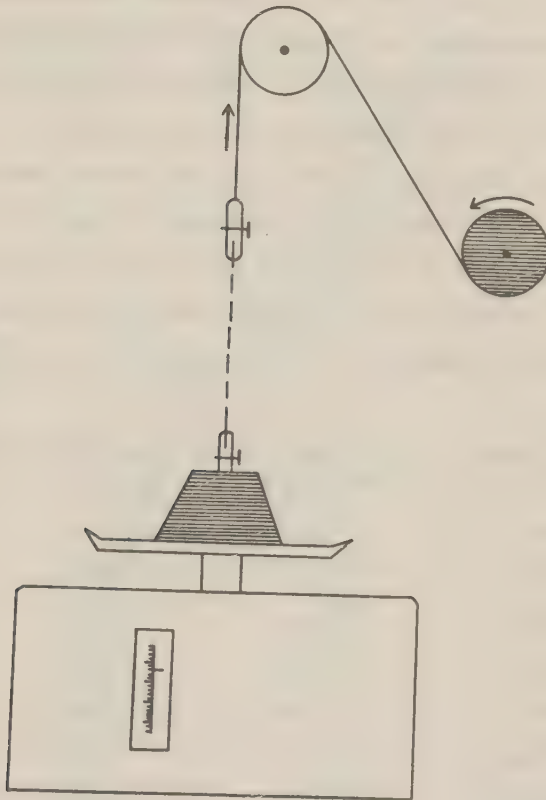


Abbildung 1 : Skizze der Versuchsanordnung

3. ERGEBNISSE

3.1 Kontrollversuche

Um zu charakteristischen Unterlagen über den normalen Heilungsverlauf zu gelangen, wurde die mechanische Resistenz des Wundgebietes bei Gruppen von je 4 Tieren in verschiedenen Zeitabständen nach dem Setzen der Wunde untersucht. Die dabei erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Die Mittelwerte der WRF in g steigen bei den Kontrolltieren vom 4. Tag p.o. nahezu linear bis zum 15. Tag p.o. an; dieser normale Heilungsverlauf geht auch deutlich aus Abbildung 2 hervor. Die Mittelwertstreuung der WRF in % liegt an den ersten Untersuchungstagen p.o. höher als im weiteren Heilungsverlauf. Eine dafür wohl wesentliche Ursache sehen wir in der anfänglich ungleichmäßigen Vernar-

Tag	Mittelwert	Streuung des	durchschnittliches Tiergew. in g	
p.o. der WRF in g		MW. in %	am Op. - Tag	am Versuchstag
4.	65.47	26.3	153	159
5.	104.42	54.4	181	193
6.	155.72	30.4	170	177
7.	181.25	23.7	170	182
8.	224.09	25.8	156	170
9.	247.00	24.9	163	174
11.	302.06	19.4	167	180
13.	349.16	24.2	161	177
15.	384.49	19.3	165	186

Tabelle 1 : Der normale Heilungsverlauf gemessen an der WRF bei operierten Kontrolltieren.

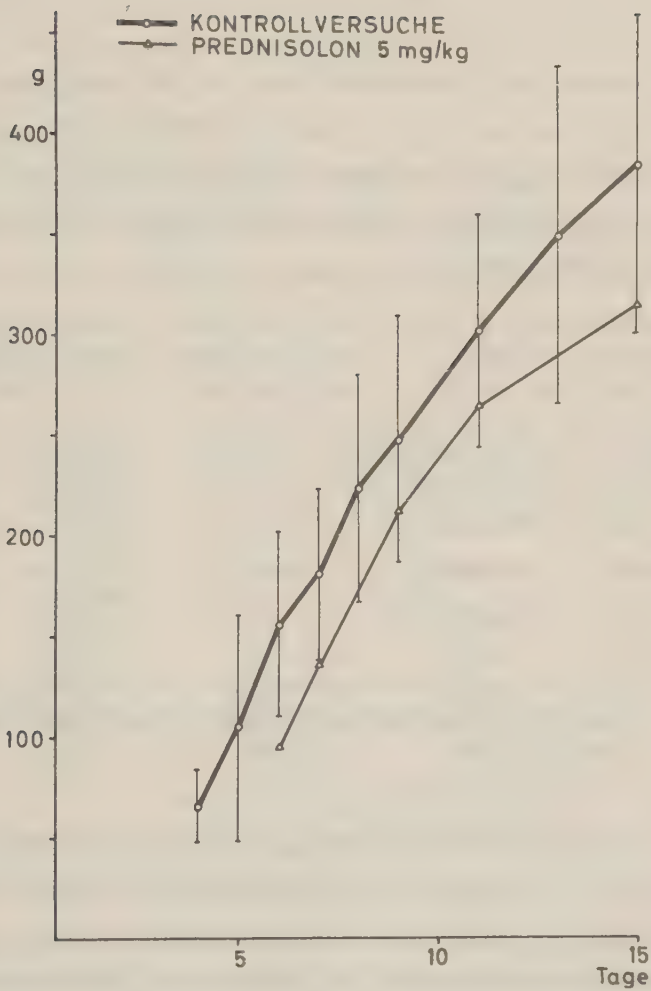


Abbildung 2 : Die Reißfestigkeit heilender Hautwunden in Abhängigkeit von der Heilungsdauer unter 5 mg/kg/Tag Prednisolon.

bung entlang der Wundlinie.

3.2 Gruppe A

In der Versuchsserie mit Prednisolon war die WRF signifikant verzögert; die Verschiebung der Heilungskurve kommt in Abbildung 2 deutlich zum Ausdruck. Die Tatsache, daß unsere Werte vom 9. und 11. Tag p.o. statistisch nicht gesichert sind, hat auf dieses Ergebnis keinen Einfluß.

Tag p.o.	Mittelwerte d. WRF in g	Streuung d. MW. in g(%)	Diff. zum Kontrollwert in %	" P "	Gew.Abnahme in %
6.	65.47	$\pm$ 23.06(24.4)	- 39.2	0.001	- 19.5
7.	134.69	$\pm$ 54.69(40.6)	- 25.7	0.001	- 13.5
9.	213.56	$\pm$ 69.60(32.6)	- 13.5	0.005 0.1 0.2	- 15.3
11.	264.50	$\pm$ 101.24(38.3)	- 12.4	0.1 0.2	- 22.4
15.	315.63	$\pm$ 114.97(36.4)	- 17.9	0.025 0.05	- 20.1

Tabelle 2 : Der Heilungsverlauf gemessen an der WRF unter Behandlung mit 5 mg/kg/Tag Prednisolon s.c. beginnend mit dem Op. - Tag.

In Tabelle 2 sind neben Versuchstag, Mittelwert der WRF in g und Streuung in g(%) auch noch die prozentuale Differenz zum Kontrollwert und die prozentuale Gewichtsabnahme der Tiere gegenüber den Kontrollen aufgeführt. Die konstatierte Gewichtsabnahme trat nur bei den mit Prednisolon behandelten Tieren auf, sie konnte bei keinem der geprüften nichthormonellen Antiphlogistika beobachtet werden. Die Wunden ließen unter Prednisolonbehandlung auch makroskopisch eine schlechtere Vernarbungstendenz und ge-

häufte Wundinfektionen erkennen. Bis zum 7. Tag p.o. klappten die Wunden 1 cm und mehr. In 5 Fällen mußten aus diesem Grunde neue Tiere eingesetzt werden.

3.3 Gruppe B

Aus Versuchen von H. KORNFELD (1964) ist bekannt, daß die von uns verabreichten Dosen von Na- Salicylat, verabreicht als Einzelgaben, entzündungshemmend wirksam sind; die Dosis von 250 mg/kg entspricht dabei etwa $1/8$, eine Menge von 500 mg/kg ca. $1/4$ der akuten DL 50.

Tag p.o.	Mittelwert d. WRF in g	Streuung d. Mittelwerts in g	Diff. zum Kontrollwert in %	" P "
		Na- Salicylat 250 mg/kg/Tag		
6.	104.44	34.86	33.4	- 32.9
7.	178.44	51.11	28.6	- 1.5
9.	266.25	61.04	22.9	+ 7.8
11.	330.38	97.61	29.5	+ 9.4
15.	356.19	76.85	21.6	- 7.4
		Na- Salicylat 500 mg/kg/Tag		
6.	82.19	41.43	50.4	- 47.2
7.	152.56	40.77	26.7	- 15.8
9.	196.31	60.06	30.6	- 20.5
11.	316.69	61.44	19.4	+ 4.8
15.	443.50	120.50	27.2	+ 15.3

Tabelle 3 ; Der Heilungsverlauf gemessen an der WRF unter Behandlung mit 250 bzw. 500 mg/kg/Tag Na- Salicylat.

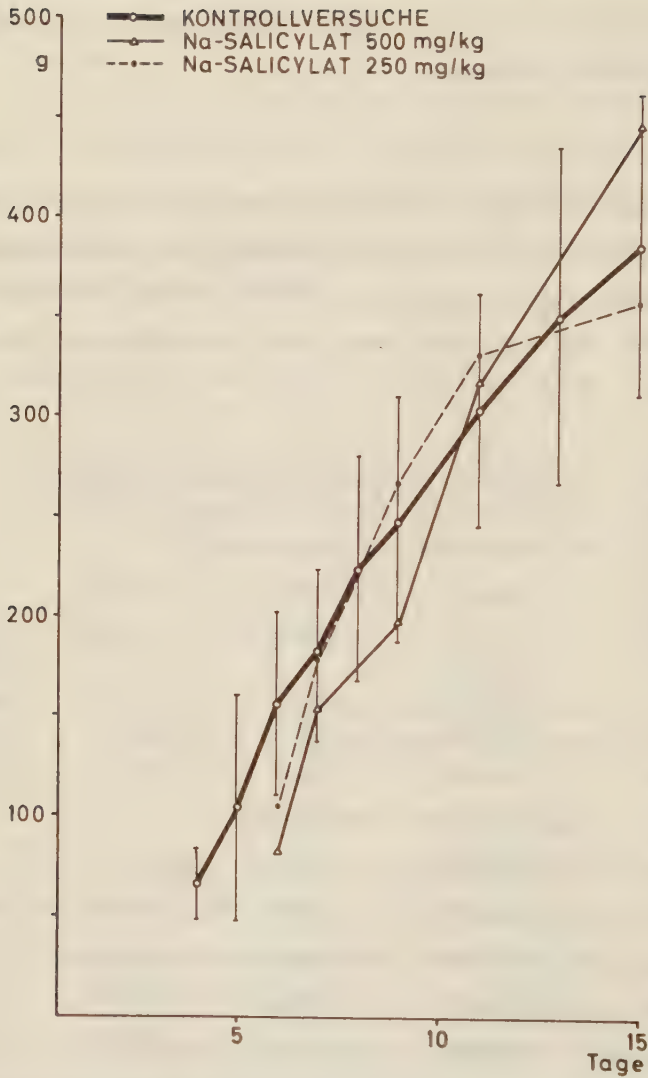


Abbildung 3 : Die Reißfestigkeit heilender Hautwunden in Abhängigkeit von der Heilungsdauer unter Na-Salicylat.

In der Dosierung von 250 mg/kg/Tag Na-Salicylat lag die WRF mit Ausnahme des 6. Tages p.o., an dem die Reißfestigkeit signifikant vermindert ist, im engeren Bereich der Kontrollen. In der 2. Versuchsserie mit der hohen Dosierung von 500 mg/kg/Tag Na-salicylat trat die erwähnte Verminderung der WRF noch deutlicher hervor. Die Retardierung betrug am 6. Tag p.o. 47.2 % und war auch am 7. und 9. Tag p.o. noch signifikant erfaßbar. Die Zunahme der WRF am 11. und 15. Tag p.o. konnte statistisch nicht gesichert werden. In Tabelle 3 sind die Werte für die WRF in g, die Streuung des Mittelwertes in g und % sowie die Differenz zum Kontrollwert aufgeführt. In der 2. Serie kamen am 3. bzw. am 7. Tag p.o. insgesamt 3 Tiere ad exitum. Bei der Sektion fanden sich perforierende Defekte des Magen-Darmtraktes und diffuse eitrige Peritonitiden.

3.4 Gruppe C

Nach Angaben von C.A. WINTER (1965) ist Phenylbutazon in Einzeldosen von 30 mg/kg am Eiweiß-, Dextran-, Formalin- und Carrageenödem der Ratte sicher entzündungshemmend wirksam. B. RUDAS (1963) fand nach Verabreichung ähnlicher Dosen während mehrerer Tage eine verminderte Bildung von reparativem Granulationsgewebe.

Die WRF lag in unseren Versuchen bei einer Dosierung von 50 mg/kg/Tag im Streubereich der Kontrollen abgesehen von dem für den 6. Tag p.o. ermittelten Wert, der eine Verzögerung von 20.3 % ergab. In der 2. Serie mit der Dosierung von 100 mg/kg/Tag zeigte sich ebenfalls eine entsprechende Verminderung der WRF für

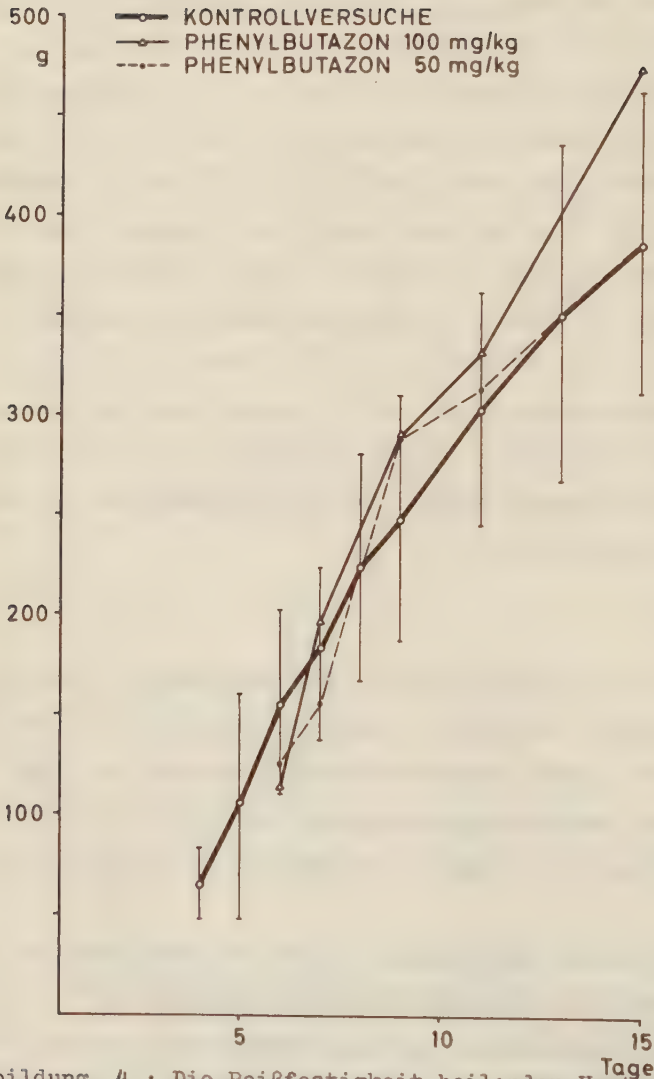


Abbildung 4 : Die Reißfestigkeit heilender Hautwunden in Abhängigkeit von der Heilungsdauer unter Phenylbutazon.

Tag	Mittelwert	Streuung d. Mittelwerts	Diff. zum Kon-	" P "
p.o. d.	WRF in g	in g	in %	trollwert in %
Phenylbutazon 50 mg/kg/Tag				
6.	124.13	34.19	27.5	- 20.3
7.	154.88	49.84	32.2	- 14.5
9.	288.87	92.22	31.9	+ 16.9
11.	312.88	75.83	24.2	+ 3.6
15.	384.62	54.38	14.1	+ 0.03
				0.01 0.02 0.05 0.1 0.1 0.2 0.6 0.7 0.9 0.95
Phenylbutazon 100 mg/kg/Tag				
6.	112.94	43.33	38.4	- 27.5
7.	196.00	32.15	16.4	+ 8.1
9.	290.31	80.03	27.6	+ 17.5
11.	330.06	71.83	21.8	+ 9.3
15.	471.62	104.40	22.1	+ 22.7
				0.001 0.005 0.1 0.2 0.05 0.1 0.1 0.2 0.001 0.005

Tabelle 4 : Der Heilungsverlauf gemessen an der WRF unter Behandlung mit 50 bzw. 100 mg/kg/Tag Phenylbutazon.

den 6. Tag p.o.. Im weiteren Heilungsverlauf war die Reißfestigkeit am 15. Tag p.o. signifikant um 22.7 % erhöht, nachdem sie schon am 9. und 11. Tag p.o. gegenüber den Kontrollen gesteigert war (Abb. 4) . Die übrigen Daten sind in Tabelle 4 aufgeführt. Die hohe Dosierung wurde von allen Versuchstieren toleriert.

3.5 Gruppe D

Bei den von uns verabreichten Dosen von Oxyphenbutazon ist nach G. WILHELM (1960) die antiphlogistische Wirkung sicher nachweisbar, besonders bei Entzündungen mit stark proliferativen Er-

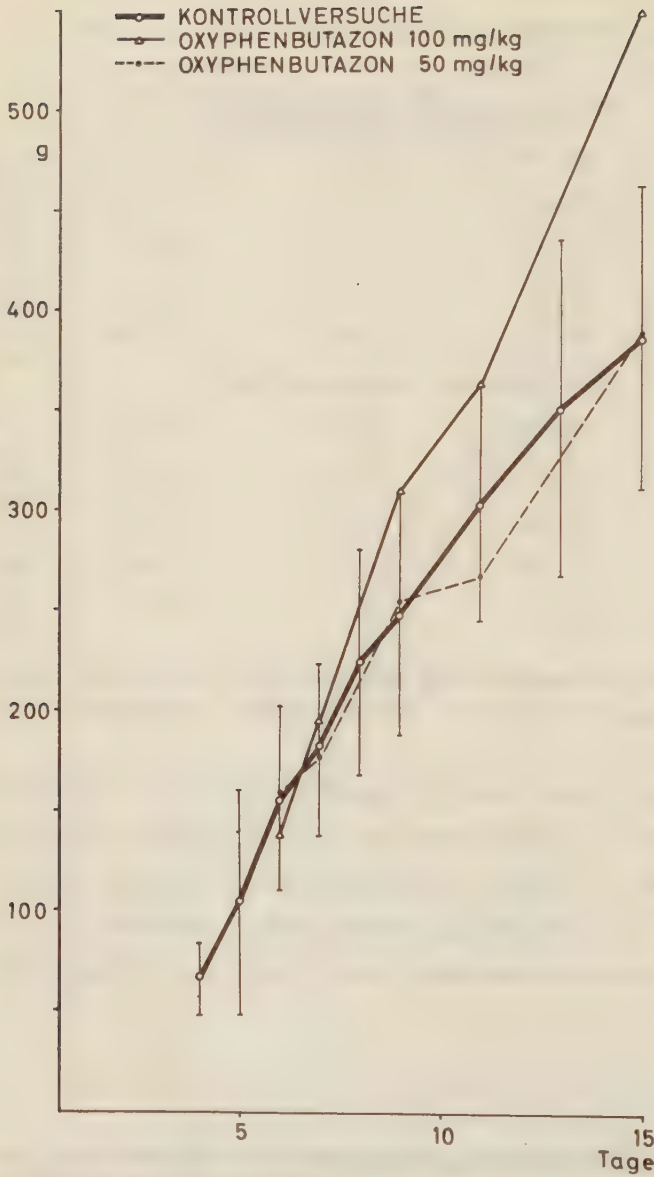


Abbildung 5: Die Reißfestigkeit neuender Hautwunden in Abhängig-
von der Heilungsdauer unter Oxyphenbutazon.

scheinungen. Dagegen konnte B.RUDAS (1963) bei den gleichen Gaben keinen wesentlichen Einfluß auf die Bildung von reparativem Granulationsgewebe feststellen. In unseren Versuchen mit Oxyphenbutazon war in der Dosierung von 50 mg/kg/Tag keine Beeinflussung der WRF erkennbar; es fanden sich nur geringe Abweichungen

Tag p.o.	Mittelwert d. WRF in g	Streuung d. Mittelwerts in g	Mittelwerts in %	Diff. zum Kon- trollwert in %	" P "
Oxyphenbutazon 50 mg/kg/Tag					
6.	158.38	40.20	25.4	+ 1.7	0.8 0.9
7.	176.69	59.98	33.9	- 2.5	0.7 0.8
9.	253.94	57.52	22.6	+ 2.8	0.7 0.8
11.	266.25	59.95	22.5	- 11.8	0.05 0.1
15.	386.81	96.30	24.9	+ 0.6	0.9 0.95
Oxyphenbutazon 100 mg/kg/Tag					
6.	137.19	40.83	29.8	- 11.9	0.1 0.2
7.	194.56	48.90	25.1	+ 7.3	0.3 0.4
9.	307.75	96.50	31.4	+ 24.6	0.025 0.05
11.	360.94	73.04	20.2	+ 16.3	0.005 0.01
15.	545.87	137.40	25.2	+ 42.0	0.001

Tabelle 5 : Der Heilungsverlauf gemessen an der WRF unter Behandlung mit 50 bzw. 100 mg/kg/Tag Oxyphenbutazon.

von den Kontrollen. Die in den Gruppen B und C aufgetretenen Verminderung der WRF am 6. Tag p.o. ließ sich auch bei der Dosierung von 100 mg/kg/Tag statistisch nicht erhärten. Eine signifikante Zunahme der WRF ist auch in dieser Serie vom 9. Tag p.o.

an zu beobachten, bis zu einem Wert von 42 % am 15. Tag p.o. (Abb. 5). Die weiteren Daten gehen aus Tabelle 5 hervor. Die Dosen wurden von allen Versuchstieren ohne Komplikationen toleriert.

3.6 Gruppe E

Indometacin wirkt nach C.A. Winter und E.A. RISLEY schon nach einer einmaligen Dosis von 1.2 mg/kg während mehrerer Tage sicher hemmend auf das Granulomwachstum; andererseits sind für die Hemmung des Carrageneenödems Dosen notwendig, die der klinischen Dosierung beim Menschen entsprechen. Die von uns verwendete Dosie-

Tag	Mittelwert	Streuung d. Mittelwerts	Diff. zum Kon-	" P "
P.o. d. WRF in g	in g	in %	trollwert in %	
Indometacin 2.5 mg/kg/Tag				
6.	121.81	41.53	34.1	- 21.8
7.	172.88	61.02	35.3	- 4.6
9.	237.88	62.40	26.2	- 3.7
11.	346.75	69.22	19.9	+ 14.8
15.	421.50	80.75	19.2	+ 9.6
				0.01 0.02 0.6 0.7 0.6 0.7 0.025 0.05 0.1 0.2
Indometacin 5.0 mg/kg/Tag				
7.	169.69	67.44	39.7	- 6.4
11.	405.00	114.90	28.4	+ 34.1
				0.5 0.6 0.001 0.005

Tabelle 6 : Der Heilungsverlauf gemessen an der WRF unter Behandlung mit 2.5 bzw. 5.0 mg/kg/Tag Indometacin.

rung von 2.5 mg/kg/Tag liegt sicher im antiphlogistisch wirksamen Bereich. Als Grenzdosis wurde 5.0 mg/kg/Tag gewählt. MATHIES

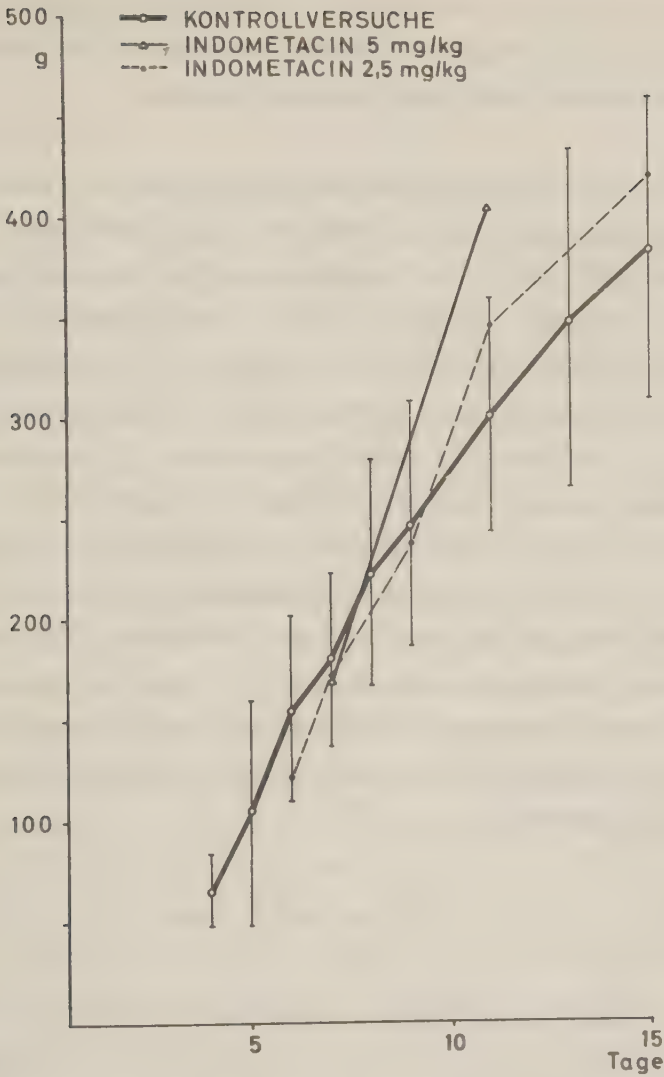


Abbildung 6 : Die Reißfestigkeit heilender Hautwunden in Abhängigkeit von der Heilungsdauer unter Indometacin.

et al. fanden 1965 bei chronischen Toxizitätsuntersuchungen an Ratten, daß eine Tagesdosis über 3 mg/kg/Tag auch bei Aufteilung auf mehrere Einzelgaben nicht mehr toleriert wurde.

In unseren Versuchen zeigte sich bei der niedrigeren Dosierung von 2.5 mg/kg/Tag am 6. Tag p.o. wiederum eine signifikante Verminderung der WRF von 21.8 % gegenüber den Kontrollen. Im weiteren Verlauf ließen sich die Abweichungen von den Kontrollen nicht statistisch sichern. In einer 2. Serie mit 5.0 mg/kg/Tag traten bei den Versuchstieren in einem erheblichen Ausmaß Komplikationen auf. Von den 20 Tieren dieser Serie kamen 12 an perforierenden Magen-Darm-Defekten und eitrigen Peritonitiden ad exitum, sodaß aus den restlichen Tieren nur noch Ergebnisse für den 7. und 11. Tag p.o. gewonnen werden konnten. Am 7. Tag p.o. war die Reißfestigkeit nicht signifikant vermindert. Eine deutliche Zunahme der WRF konnte hingegen schon für den 11. Tag p.o. nachgewiesen werden. Insgesamt sind für diese Serie die massiven Komplikationen unter einer im toxischen Bereich liegenden Dosis das entscheidende Ergebnis.

4. DISKUSSION

Entzündung und Wundheilung sind Prozesse, die im Bindegewebe ablaufen. Alle Bestandteile des Bindegewebes - mesenchymale Zellen, Bindegewebsfasern und Grundsubstanz mit dem Kapillar- und Nervennetz - sind am Ablauf einer Entzündung oder einer Wundheilung beteiligt. Nach Einwirkung eines Entzündungsreizes oder eines Traumas kommt es im Bereich des geschädigten Gewebes zu Abbauvorgängen und schon kurze Zeit später gleichzeitig zu Aufbauvorgängen. Dieser Ablauf ist sowohl mit biochemischen als auch morphologischen Methoden zu erkennen. In einer abgekürzten Zusammenfassung entsprechend der Auffassung von J. LINDNER (1965) wäre der Verlauf der Wundheilung wie folgt zu charakterisieren :

In den ersten Stunden nach Blutung und Exsudation treten Wundsekretion und Gewebeschwellung in Erscheinung sowie eine Acidose. Anschließend sind erkennbar : Abbau von Grundsubstanz und Fasern, Hyperämie, Fibrinfreisetzung sowie zunehmende Leukozytose. Von der 6. Stunde an schreiten Zell- und Gewebedestruktion begleitet von Phagozytose fort. Am 2. und 3. Tag kommt es zu Zellproliferation und zu Vermehrung der Fibroblasten sowie zur Kapillarisation. Vom 3. Tag an ist die Neubildung von Grundsubstanz zu erkennen, erst danach folgt die Bildung von Fasern. Vom 6. bis 10. Tag kommt es mit der Schwellung und Reifung der collagenen Fasern zu einem Maximum der Wundkontraktion, ausserdem zu einem Höhepunkt in der Bildung des Granulationsgewebes. Vom 11. Tag an nehmen die metabolischen Prozesse und die Gewebsneubildung sowie die Zellzahl des Narbengewebes ab bei zunehmender mechanischer Festigkeit des Narbenbereichs.

Wundreiz und Entzündungsreiz lassen sich nicht ohne weiteres trennen, denn jede Verletzung bedingt eine Entzündung und es gibt keine Wundheilung, der nicht eine Entzündung vorausgeht.

Entzündung kann durch entzündungshemmende Substanzen beeinflusst werden. Zahlreiche Wirkungsqualitäten der entzündungshemmenden Substanzen können im Prinzip auch die Wundheilung und die mechanische Restitution beeinflussen, was besonders im Hinblick auf die oben geschilderten nahen Beziehungen zwischen Entzündung und Wundheilung im biochemischen und morphologischen Bereich verständlich ist. So hemmen die Corticosteroide im Sinne einer Verminderung des biologischen Reaktionsvermögens die regenerativen und reparativen Vorgänge. Weiterhin konnten auch unter den nichthormonellen Antiphlogistika Wirkungen auf das Bindegewebe mit Hemmung der Granulombildung und der Zellproliferation beobachtet werden. Auch die synthetischen Leistungen der Bindegewebszelle werden durch die Antiphlogistika beeinflusst, indem z.B. die für die Grundsubstanzbildung wesentliche MPS- Synthese gehemmt wird (siehe K.KARZEL 1966, D.A.KALBHEN et al. 1967).

Die Bestimmung der Wundreißfestigkeit als Kriterium der Wundheilung gibt die Summe der Abbau-und Aufbauvorgänge wieder bzw. den biochemischen und morphologischen Zustand zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt im Narbenbereich. Die von uns erhobenen Beobachtungen der vergleichenden Prüfung des Einflusses von Na- Salicylat, Phenylbutazon, Oxyphenbutazon und Indometacin neben Prednisolon als Vertreter der Glucocorticoide auf die Wundheilung

ergaben folgendes :

Unter Prednisolonmedikation von 5.0 mg/kg/Tag wird die Wundheilung erheblich verzögert, dabei ist die WRF am Ende der Initialphase (6. Tag p.o.) gegenüber den Kontrollen deutlicher (- 39.2%) vermindert als im weiteren Heilungsverlauf (15. Tag p.o. - 17.9%). Diese Verzögerung der Wundheilung ist durch die katabole Wirkung der Glucocorticoide deutbar. Die im Heilungsverlauf eintretenden anabolen Vorgänge werden gehemmt. Nach STEINER (1964) werden die Bildung und das Wachstum der Fibroblasten und der Gewebshistiozyten durch Steroide gehemmt, die kollagenen Fasern in eine homogene Masse umgewandelt und die Vaskularisation gebremst. WILHELM (1964) stellte eine mässige Reduktion der Fibroblastenreaktion unter Prednisolon fest. In diesen Zusammenhang fallen auch die Beobachtungen von K. KARZEL et al. (1967) über die Hemmung der Zellvermehrung und der MPS- Abgabe durch Gewebskulturen in vitro unter Steroideinwirkung.

Als eine weitere potentielle Ursache für eine verzögerte Wundheilung gilt auf Grund klinischer Beobachtungen (HOHMANN und HERNANDEZ-RICHTER, 1961) ein Eiweißmangel. MEADOWS und PRUDDEN (1953) fanden im Tierversuch bei Hungerzuständen und Exsiccosen eine Verzögerung der Wundheilung. Die zusätzliche Cortisonverabreichung an ausgehungerte Ratten führte zu einer verstärkten Störung des Elektrolythaushaltes und der Wundheilung. In diesen Zusammenhang gehört unsere Beobachtung, daß Tiere unter Prednisolon hohe Gewichtsverluste erlitten, tägliche Gewichtsstürze von 10 -12 g waren nicht selten. Bis zum 6. Tag p.o. betrug die durchschnittliche Gewichtsabnahme 15.4 % ; sie erreichte am 11. Tag

p.o. 20.4 % . Zweifellos kann der eiweißkatabole Effekt der Glucocorticoide diesen Gewichtsverlust sowie eine Verzögerung der Wundheilung verursachen.

Abweichend vom Heilungsverlauf unter Prednisolonmedikation ließ sich bei den von uns geprüften Dosen der nichthormonellen, synthetischen Antiphlogistika eine Verzögerung der Wundheilung nicht während des gesamten Verlaufs nachweisen.

Andere Untersucher kamen zum Teil zu anderen Ergebnissen, was in der Leistungsfähigkeit der benutzten Methodik, in den Unterschieden der geprüften Dosen und den unterschiedlichen, die Untersucher jeweils interessierenden Heilungsphasen begründet sein mag. MASTROJENI und CAMBRIA fanden 1963 , daß Oxyphenbutazon den Heilungsprozess bei Hautwunden auch bei längerer Verabreichung größerer Dosen (75 mg/kg/Tag) in keiner Weise beeinflußt. BRUNIUS und ZEDERFELDT stellten 1965 bei dem gleichen Pharmakon eine deutliche Hemmung der Wundheilung schon nach mittleren Dosen von 50 mg/kg/Tag fest. WILHELM beobachtete 1964 bei Ratten unter Oxyphenbutazon, Phenylbutazon und Prednison anfänglich (5. bis 9. Tag) eine mäßige Reduktion der Regenerationsleistung, die jedoch bis zum 12. Tag p.o. wieder aufgeholt war gegenüber den Kontrollen. Die Dosierungen lagen in diesen Versuchen bei: Oxyphenbutazon 150 mg/kg/Tag; Phenylbutazon 150 mg/kg/Tag; Prednison 9 mg/kg/Tag. Weiterhin zeigten RUDAS (1960 und 1962) sowie LINDNER und RUDAS (1961) , daß Na-Salicylat und Phenylbutazon die Wundheilung in der Initialphase, die Bildung von Granulationsgewebe hemmen; die Medikamente wurden hierbei jeweils nur in einer

einmaligen Dosis verabreicht (Na- Salicylat 500 mg/kg ; Phenylbutazon 200 mg/kg). Bei Granulationsgewebe, das älter als 3 Tage war, wurde der Heilungsverlauf durch die genannten Medikamente nicht mehr beeinflusst.

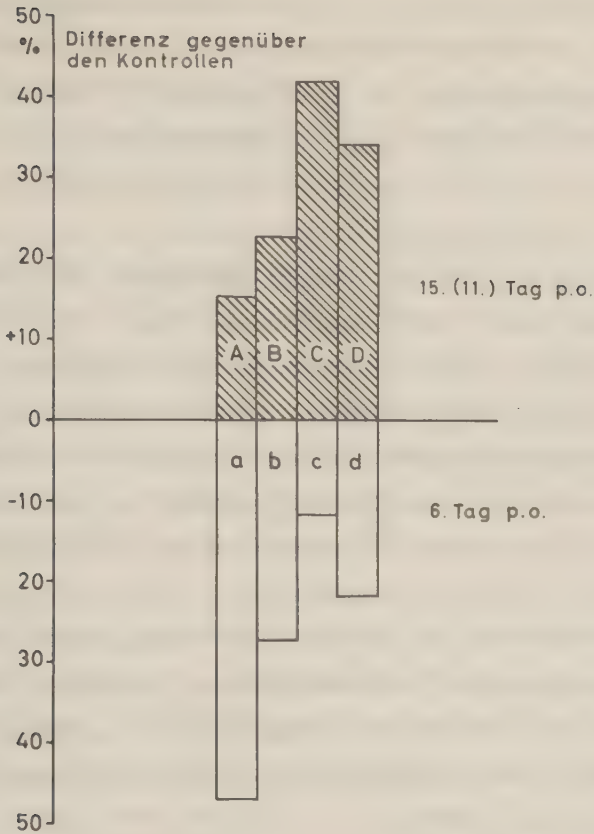
Unsere Ergebnisse zeigen, daß im Zeitraum der fortschreitenden Wundheilung und Narbenbildung, vom 7. bis 15. Tag p.o. , unter dem Einfluß der benutzten Pharmaka (Na- Salicylat 250 und 500 mg/kg/Tag; Phenylbutazon 50 und 100 mg/kg/Tag; Oxyphenbutazon 50 und 100 mg/kg/Tag; Indometacin 2.5 und 5.0 mg/kg/Tag) eine statistisch signifikante Hemmung der Wundheilung nicht zu beobachten ist. Dabei muß beachtet werden, daß mit der verwendeten Methode, der Prüfung der WRF, Aussagen über die Wundheilung nur in einem bestimmten zeitlichen Abschnitt möglich sind. Der Beginn der Reißversuche p.o. wird durch eine für die Präparation notwendige, minimale Festigkeit des Wundbereichs festgelegt; d.h. unter Einwirkung der Antiphlogistika konnten Reißversuche kaum vor dem 6. Tag p.o. durchgeführt werden, da schon unter leichten mechanischen Einwirkungen Narbendehiscenzen auftraten. In den Kontrollversuchen hingegen waren Reißversuche schon vom 4. Tag p.o. ab möglich.

Mit dem 6. Tag p.o. konnte der Endbereich der Initialphase der Wundheilung - mit ihrer gegenüber dem weiteren Verlauf gesteigerten regenerativen Aktivität - noch erfaßt werden. Es zeigte sich unter Na- Salicylat, Phenylbutazon und Indometacin (auch bei den niedrigeren Dosierungen) am 6. Tag p.o. eine statistisch signifikante Verzögerung der Wundheilung gegenüber den Kontrollen; ab-

weichend davon ließ sich diese Hemmung bei Oxyphenbutazon auch bei der höheren Dosierung (100 mg/kg/Tag) nicht signifikant nachweisen. Dies entspricht den Ergebnissen von RUDAS (1963), die keinen nennenswerten Einfluß von Oxyphenbutazon (an 6 aufeinanderfolgenden Tagen 100 bzw. 125 mg/kg/Tag) auf das reparative Granulationsgewebe finden konnte (Abb. 7).

Unter Einwirkung nichthormoneller Antiphlogistika wurde die Wundheilung in ihrer Initialphase deutlich gehemmt, bis zum 7. Tag p.o. war diese Hemmung jedoch gegenüber der unbeeinflussten Wundheilung weitgehend wieder ausgeglichen.

Gegen Ende des registrierten Abschnitts der Wundheilung (15., bei Indometacin 11. Tag p.o.) ließ sich bei den höheren Dosierungen (Na-Salicylat 500 mg/kg/Tag; Phenylbutazon 100 mg/kg/Tag; Oxyphenbutazon 100 mg/kg/Tag; Indometacin 5.0 mg/kg/Tag) sämtlicher hier geprüfter, synthetischer Antiphlogistika eine sehr deutliche, statistisch signifikante Zunahme der WRF beobachten, die z.B. beim Oxyphenbutazon einen Differenzwert zu den Kontrollen von 42.0 % erreichte. Da diese Zunahme der WRF nur bei den höheren Dosierungen der Antiphlogistika und jeweils während der späteren Heilungsstadien (jenseits des 9. Tages p.o.) auftrat, muß es sich hierbei um eine Wirkung handeln, die von der bekannten antiphlogistischen Wirkung in der Initialphase abweicht. Möglicherweise wird im späteren Verlauf der Wundheilung die Narbenkontraktion (6. bis 11. Tag) und die Abnahme der metabolischen Prozesse (11. bis 14. Tag nach J.LINDNER, 1964) unter hohen Dosierungen der nichthormonellen Antiphlogistika beschleunigt (Abb 7).



- a - Na- Salicylat, 6. Tag p.o. , 500 mg/kg/Tag
 A - Na- Salicylat, 15. Tag p.o. , 500 mg/kg/Tag
 b - Phenylbutazon, 6. Tag p.o. , 100 mg/kg/Tag
 B - Phenylbutazon, 15. Tag p.o. , 100 mg/kg/Tag
 c - Oxyphenbutazon, 6. Tag p.o. , 100 mg/kg/Tag
 C - Oxyphenbutazon, 15. Tag p.o. , 100 mg/kg/Tag
 d - Indometacin, 6. Tag p.o. , 2.5 mg/kg/Tag
 D - Indometacin, 11. Tag p.o. , 5.0 mg/kg/Tag

Abbildung 7 : Die Reißfestigkeit von Hautwunden am 6. bzw. 15.
 (11.) Tag p.o.

Wie aus zahlreichen klinischen und experimentellen Beobachtungen bekannt ist, treten bei der Behandlung mit den Antiphlogistika auch bei parenteraler Zufuhr in einem bedeutenden Prozentsatz Reizwirkungen und Erosionen der Magen-Darmschleimhaut auf. Nach DOMENJOZ (1966) scheint die Hypothese berechtigt, daß diese Nebenwirkungen der Antiphlogistika unter anderem auf einer Regenerationshemmung beruhen bedingt durch cytostatische Eigenschaften. Bei der bekannten hohen Zellteilungsrate in diesem Gewebsbereich (STEVENS und LEBLOND, 1953; CRAEMER et al., 1961; LEBLOND und MESSIER, 1958) wird diese Eigenschaft der Antiphlogistika besonders deutlich. Auch bei unseren Versuchen traten vor allem unter den höheren Dosierungen schwere Komplikationen des Magen-Darm-Traktes auf. Da allein die Tiere seziert wurden, die vorzeitig ad exitum kamen, wurden nur die schwersten, letalen Veränderungen gefunden : Penetrierende und perforierende Ulcera sowie diffuse eitrige Peritonitiden bei 3 Tieren unter Na-Salicylat (500 mg/kg/Tag) und bei 12 Tieren unter Indometacin (5 mg/kg/Tag). Dabei liegt diese Dosierung für Indometacin sicher im toxischen Bereich (MATHIES et al., 1965).

Auf Grund der besprochenen Ergebnisse unserer Untersuchungen kann eine praktisch wichtige Frage beantwortet werden : Bei Patienten unter Behandlung mit synthetischen Antiphlogistika, z.B. während einer Rheumatherapie, ist mit einer verzögerten Wundheilung, wie sie für die Corticoidtherapie seit langem bekannt ist, nicht zu rechnen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die Reißfestigkeit experimenteller Hautwunden an Ratten unter Einwirkung verschiedener Antiphlogistika wurde mit einer neuen Methode vergleichend geprüft. In diesen Untersuchungen ergaben sich die folgenden Resultate :

Prednisolon (5 mg/kg/Tag) verzögerte die Wundheilung erheblich, besonders in der Initialphase. Dieser Effekt war in einer Verminderung der Wundreißfestigkeit (WRF) von - 39.2 % erkennbar. Als Ursache dieser verzögerten Heilung wird einmal die direkte katabole Wirkung der Corticosteroide im Wundbereich, zum anderen ein allgemeiner Eiweißmangel, erkennbar am Gewichtsverlust der Tiere um 15.4 % bis zum 6. Tag p.o., angenommen.

Abweichend vom Wundheilungsverlauf bei Prednisolonmedikation war unter den geprüften nichthormonellen Antiphlogistika Na- Salicylat (250 und 500 mg/kg/Tag), Phenylbutazon (50 und 100 mg/kg/Tag) und Indometacin (2.5 und 5.0 mg/kg/Tag) die Wundheilung nur in ihrer Initialphase gehemmt. Eine Ausnahme bildete Oxyphenbutazon (50 und 100 mg/kg/Tag) ; im späteren Verlauf der Heilung und Narbenbildung vom 7. Tag bis 15. Tag p.o. war eine statistisch signifikante Wundheilungsverzögerung nicht mehr zu beobachten. Einen überraschenden Befund stellt die bei den hohen Dosierungen ermittelte, signifikante Reißfestigkeitszunahme bei sämtlichen geprüften nichthormonellen Antiphlogistika gegen Ende des registrierten Abschnittes der Wundheilung (15. bzw. 11. Tag p.o.) dar ; sie betrug z.B. beim Oxyphenbutazon 42 % . Es muß sich hierbei um einen Effekt der Antiphlogistika handeln, der möglicherweise eine

beschleunigte Narbenkontraktion bewirkt.

Eine regenerationshemmende Wirkung auf Grund ihrer bekannten cy-
tostatischen Eigenschaften konnte im Bereich von Magen und Darm
in Form von perforierenden Ulcera und eitrigen Peritonitiden
nach den von uns verabreichten hohen Dosen von Na- Salicylat und
Indometacin beobachtet werden.

Im Gegensatz zur Corticoidtherapie ist in der Klinik unter der
Behandlung mit synthetischen Antiphlogistika keine verzögerte
Wundheilung zu erwarten.

6. LITERATUR

1. BOYD J.F. und SMITH A.N. 1959
The effect of histamine and histamine-releasing agent (Comp. 48/80) on wound healing.
J.Path. Bact. 78 , S. 379
2. BRUNIUS und ZEDERFELDT B. 1965
Effects of antiinflammatory treatment on wound healing.
Acta chirgScand. 129 , 462
3. CHARNEY J., WILLIAMSON M.B. und BERNHART F.W. 1947
An apparatus for the determination of the tensile strength of healing wounds.
Science (USA) vol 105 , (jan.-jun.) 396
4. CRAEMER B., SHORTER R.G. und BAMFORTH J. 1961
The turnover and shedding of epithelial cells.
Gut 2 , 110
5. DOMENJOZ R., 1966
Comparison of therapeutical important antirheumatics on the basis of experimental results.
Med. Pharmacol. exp. 14 : 321
6. DOMENJOZ R. 1966
Zur Pharmakologie der nichthormonellen Antiphlogistika.
Aus " Die Entzündung ", Int. Symp. Freiburg, Mai 1966,
244 - 252
7. FENTON H. und WEST G.B. 1963
Studies on wound healing.
Brit. J. Pharmac. 20 , 507

8. HOHMANN H.G. und HERNANDEZ - RICHTER J. 1961
Über die Entstehung des Platzbauches.
Münchener Med. Wochenschr. 103 , 1424
9. HOWES E.L., PLOTZ Ch.M., BLUNT J.W. und RAGAN Ch. 1950
Retardation of wound healing by cortisone.
Surgery (St. Louis) 28 (july - dec.), 117
10. HVIDBERG E., JÖRGENSEN O., SCHMIDT A., SCHON J. 1961
Effect of histamine depletion on formation of granulation
tissue and healing of linear wounds.
Acta pharmacol. et toxicol. 18 , 313
11. KALBHEN D.A., KARZEL K. und DOMENJOZ R. 1967
The inhibitory effects of some antiphlogistic drugs on the
Glucosamine incorporation into Mucopolysaccharides synthesi-
zed by Fibroblast Cultures.
Med. Pharmacol. exp., Vol. 16 , 3 , 185 - 189
12. KARZEL K. 1966
Fibroblastenkulturen als Arbeitsmodell für die Untersuchung
von Antiphlogistikaefläüssen auf den zellulären Mukopoly-
saccharidstoffwechsel.
Aus " Die Entzündung ", Int. Symp., Freiburg, Mai 1966,
13. KARZEL K. 1967
Der Einfluß von Antiphlogistika auf Lebens- und Vermehrungs-
fähigkeit normaler und neoplastischer Zellen in vitro.
Arch. int. Pharmacodyn. et Ther., 169 , 1, 70 - 82
14. KARZEL K., KALBHEN D.A. und DOMENJOZ R. 1967
Interactions between corticosteroids and a mucopolysaccharid
containing tissue extract and mucopolysaccharid metabolism
of fibroblast cultures. VI. Europ. Rheumatol. Kongr. Lissabon, 1967

15. KORNFELD H. 1964
Über die qualitativen und quantitativen Unterschiede zwischen Natriumsalicylat und Acetylsalicylsäure hinsichtlich ihrer antiphlogistischen Eigenschaften und ihrer Toxizität.
Dissertation 1964, Bonn
16. LATTES R., MARTIN J.R., MEYER K., RAGAN C. 1956
Effect of cartilage and other tissue suspensions of reparative processes of cortisone treated animals.
Am.J.Path. 32 , 979
17. LEBLOND C.P. und MESSIER B. 1958
Renewal of chief cells and goblet cells in the small intestine.
Anat. Rec. 132 , 247
18. LINDNER A. und RUDAS B. 1961
Zur Wirkung entzündungshemmender Substanzen auf das reparative Granulationsgewebe der Haut.
Der Hautarzt , 12 , 12 , 539
19. LINDNER J. 1964
Neue histochemische, biochemische und radiochemische Befunde zum Ablauf der Wundheilung.
Int. Symp. Davos 1964, Karger Basel 1965, 2 - 12
20. LINDNER J. 1965
Über moderne Befunde zur unbeeinflussten und beeinflussten Entzündung und Wundheilung.
Subsidia medica, 17 , 1 - 29 (1/2/1965)
21. MASTROJENI und CAMBRIA S. 1963
Ossifenylbutazone e Guarigione di Ferite cutanee esperiment.
Quad. Chir. 4 , 377 - 389

22. MATHIES H., KROHN R. und WEBER B. 1965
Klinische Erfahrungen mit Indometacin (Amuno) in der Behandlung der chron. Polyarthrititis.
Med. Klin. 46 , 1863, 60.Jahrg.
23. MEADOWS E.C. und PRUDDEN J.F. 1953
Study of the influence of adrenal steroids on the strength of healing wounds.
Surg. 33 , 841- 848
24. MILLS L.C. und MAYER J.H. 1961
"Inflammation and deseases of conective tissue", S. 331
25. NISHIHARA G. und PRUDDEN J.F. 1958
A quantitative relationship of wound tensile strength to length.
Surg. Gynec. Obstret. 101 , 305
26. PRUDDEN J.F., NISHIHARA G., BAKER L. 1957
The acceleration of wound healing with cartilage - I
New York vol numb. 105 , Sept.
27. PRUDDEN J.F. und ALLEN J. 1965
The clinical acceleration of wound healing with cartilage preparation.
Jama 192 , 92
28. RICHTER J. 1966
Zur Problematik des Cortisonpatienten unter Operationsbedingungen.
Ther. d. Gegenw. 105 , Heft 5
29. ROBINSON B.F. und ROBSON J.M. 1966
Further studies on the antiinflammatory factor found at a site of inflammation.
Brit. J. Pharmacol. 26 , 372

30. RUDAS B. 1960
Zur quantitativen Bestimmung von Granulationsgewebe in experimentell erzeugten Wunden.
Arzneimittelforsch. 10 , 226
31. RUDAS B. 1962
Zum Wirkungsmechanismus der Hemmung des reparativen Granulationsgewebes durch Antiphlogistika unter Luftabschluß.
Arzneimittelforsch. 12 , 386
32. RUDAS B. 1963
Die Wirkung des Phenylbutazon- metaboliten " Tanderil" auf die Bildung des reparativen Granulationsgewebes.
Wiener klin. Wochenschr. 18 , 321
33. SANDBLOM P., PETERSEN P. und MUREN A. 1953
Determination of the tensile strength of the healing wound as a clinical test.
Acta chir. Scand. 105 , 252
34. SCHULTE AM ESCH R. und DOMENJOZ R. 1967
Methode zur Bestimmung der Reißfestigkeit heilender Hautwunden bei Ratten.
Med. Pharmacol. exp. 16 , 453 - 458
35. STEINER H. 1964
Chirurgische Komplikationen der Cortisontherapie.
Z. ärztl. Fortb. 4 , 53
36. STEVENS C.E. und LEBLOND C.P. 1953
Renewal of the mucosacells in the gastric mucosa of the rat.
Anat. rec. 115 , 231

7. LEBENSLAUF

Als zweite Tochter des Kaufmannes Rudi- Alexander Herkt und seiner Ehefrau Eleonore, geb. Helnwein, wurde ich am 8. Mai 1943 in Wien geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und das Realgymnasium, wo ich am 23. Juni 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich das Medizinstudium an der Universität Wien und legte am 16. März 1964 das I. Rigorosum ab. Nach zwei klinischen Semestern an der Universität Wien setzte ich das Studium ab Sommersemester 1965 an der Universität Bonn fort und bestand dort am 17. Juli 1967 die ärztliche Prüfung.

Seit dem 29. April 1966 bin ich mit dem Doktor der Medizin Jochen Schulte am Esch verheiratet.